云 南 植 物 研 究　1994; **16** (3): 296—300
Acta Botanica Yunnanica

Pachysandra 型生物碱的化学结构及活性筛选

邱明华　聂瑞麟*　李忠荣

(中国科学院昆明植物研究所，昆明 650204)

摘要　本文简要报道黄杨科板凳果族植物中 Pachysandra 型生物碱的化学结构研究概况及药理活性筛选的初步结果。药理活性筛选结果表明，筛选的化合物大多具有抗癌（P388 和 L1210）活性，部分化合物显示较高活性的抗溃疡作用。

关键词　Pachysandra 型生物碱, 化学结构, 活性筛选, 抗癌

STUDY ON THE CHEMICAL STRUCTURES AND BIOACTIVE SCREENING OF PACHYSANDRA ALKALOIDS

QIU Ming-Hua, NIE* Ruis-Lin, LI Zhong-Rong

(*Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences,* Kunming 650204)

Abstract Most plants of Pachysandreae (Buxaceae) , such as *Sarcococca ruscifolia* Stapf and *Pachysandra axillaris* Franch, have been used as medicinal herbs in Chinese folk for the treatments of stomach troubles, rheumatalgiaes, stanch bleedings, detumescences etc..

Six years ago, we began to cooperate with Japanese Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. in the antiulcer,antitumor and other bioactive screeninig on these folk medicinal herbs. The testing results showed that extracts of *Sarcococca ruscifolia* and *Pachysandra axillaris* have antiulcer, antigastrits and antitumor activies (Table 1-3).

Then, we started to study on the bioactive components from Pachysandreae plants. Up to now, more than 30 steroidal alkaloids were isolated from the EtOH extracts of *Pachysandra axillaris, Sarcococca. ruscifolia* and *S. vagans* .In this paper, we wish to present the various salient features of these *Pachysandra* alkaloids.

Furthermore, this paper briefly describes the screening results of various pharmacological activity for these *Pachysandra* Alkaloids. The screening results displayed that most of *Pachysandra* alkaloids show antitumor activites, and some of them show high antiulcer activities.

Key words　*Pachysandra* alkaloids, Chemical structure, Bioactive screening, Antitumor

黄杨科植物我国产 3 属，27 种，其中分属 Mathou (1940)一系统的板凳果族（Pachysandreae）中的有板凳果(*Pachysandra*)和野扇花(*Sarcococca*)两属 [1]。板凳果族的一些植物民间药用历史悠久；有不少地方作为常用草药，但我国产该族药用植物的有效成分及化学结构的研究一直属空白点。近年来，我们为找到该族草药的活性成分，选了野扇花属的清香桂（*S. ruscifolia*），板凳果属的金丝矮陀陀（*P.*

* 通讯联系人

1993-07-08 收稿，1993-09-24 修回

axillaris）等较为著名的草药，进行了化学成分的结构及活性筛选的研究。本文简要报道这一工作的初步结果。

1. 清香桂和金丝矮陀陀乙醇提取物的活性筛选

清香桂（*S. suscifolia* Stapf）（简称 SR）为常绿小灌木，依产地不同而有各种别名；但其中别名胃友，却正是来源于该草药的主要功效，全草具有理气、活血舒筋的作用，主要用于胃炎、胃痛；风湿疼痛，跌打损伤之功效[2]。是民间著名的治疗胃病的单方草药。6 年前，我们与日本山之内制药株式会社中央研究所合作，对该植物干粉的乙醇提取物（SR ext）进行了各种生物活性筛选，表现出较好的抗溃疡和抗癌活性（表 3）。因而再次深入做了抗溃疡及抗癌生物活性的测试，SR ext 对 P388 白血病细胞株的细胞毒活性是：$IC_{50}=0.39\mu g/mg$ (in vitro)；对 BDF1 鼠 P388 移植性肿瘤的抗肿瘤活性为：T／C（%）＝100－105（25－100mg／kg）（*in vivo i. p.*），体外活性较为明显。抗溃疡生物活性试验测定结果如表 1。

清香桂和金丝矮陀陀的粗提物的活性筛选肯定了这些药用植物常被用于治疗胃病的民间经验；清香桂粗提物在抗溃疡活性及金丝矮陀陀粗提物在抑制由牛磺胆酸和盐酸诱导引起的胃酸的生物活性方面显示出的较强的活性；同时还显示出抗癌方面也有一定活性。说明开发利用这两种民间中草药是有一定前景的。

表 1 SR ext 的抗溃疡活性

Table 1 Anti-Ulcer effect of SR ext

sample	Dose (mg/kg,p.o.)	Inhibition (%) (n=5)			
		Stree-Ulcer	Ethanol-Ulcer	Gastritis	Acid-Secretion
SR ext	10	36	0		0
	30	56	30	52	0
	100	86	95	96	0

SR ext = EtOH extract of *Sarcococca ruscifolia*.

金丝矮陀陀（*Pachysandra axillaris* Franch）（简称 PA）为常绿草本；是云南地区较为常用的民间草药，有祛风除湿、舒筋活络的功效，常用于风湿性关节痛、肢体麻木、跌打损伤、还用于偏头痛及神经性头痛。该属的雪山林（*P. tcrminalis*）在国内更被广泛地被应用；但因日本产该植物已报道了详尽的化学工作[1]。我们选用金丝矮陀陀干粉的乙醇提取物（PA ext）来进行生物活性筛选（表 2）表明具有较好抑制大鼠内牛磺胆酸和盐酸诱导引起胃酸的生物活性；且具有一定抗溃疡及抗癌活性（表 3）。

表 2 PA ext 对小鼠 P388 白血病细胞株的抗癌活性

Table 2 Antitumor activity of PA ext on P388 leukemia in mice

Sample	Dose (mg/kg)	T/C (%)	Survival ratio (60 days)
PA ext	6.25×5	100	0/8
	12.5×5	118.2	0/8
	25×5	118.2	0/8
	50×5	90.9	0/8
	100×5	100	0/8

1 R=H
3 R=OH

2

4	3α	R_1=Sen	R_2=Me
5	3α	R_1=Bz	R_2=Me
6	3α	R_1=H	R_2=Me
7	3β	R_1=Tig	R_2=H
8	3β	R_1=Sen	R_2=Me
9	3β	R_1=H	R_2=Me

10	R_1=H	R_2=H	
11	R_1=Glu	R_2=H	
12	R_1=Me	R_2=H	Δ5(6)
13	R_1=Me	R_2=OH	Δ5(6)
14	R_1=Glu	R_2=H	Δ5(6)

15	R_1=H	R_2=Me	R_3=Bz
16	R_1=OH	R_2=Bz	R_3=H
17	R_1=OH	R_2=Bz	R_3=Ac
18	R_1=OAc	R_2=Bz	R_3=Ac
19	R_1=OH	R_2=Tig	R_3=Ac
32	R_1=H	R_2=Sen	R_3=Ac

20	R_1=Bz	R_2=O
21	R_1=Sen	R_2=OH, H
22	R_1=Sen	R_2=OAc, H

23	R_1=H	R_2=OH
24	R_1=OH	R_2=H
25	R_1=H	R_2=H

26	3β	R=Ac		
27	3α	R=CHO	Δ16(17)	
28	3α	R=Me	Δ16(17)	
29	3α	R=CHO	Δ16(17)	Δ14(15)
30	3α	R=Me	Δ16(17)	Δ14(15)

31

Bz=benzoyl Tig=tigloyl Sen=sencioyl Glu= -D-glucopyranosyl

表 3 PA ext 在大鼠中的抗溃疡和抗胃酸的活性

Table 3 Anti-ulcer and anti-gastritlc activity of PA ext in rats

Sample	Dose (mg/kg,po)	% Inhibition Stress-Ulcer	Gastritis*	BtOH-Ulcer
PA ext	10	6	64	18
	30	0	63	9
	100	59	95	82
	300	80	-	-
	100×2	4	-	-

PA ext = BtOH extract of *Pachysandra axillaris*

-: Not tested； *：induced by oral administration of 100mmol/L taurocholic acid and 0.2mol/L HCL/rat

2. Pachysandra 型生物碱的化学研究

板凳果族植物的化学成分研究，日本学者菊池对日本产顶生富贵草中的 Pachydandra 型生物碱及五环三萜醇类化合物作了极为详尽的结构研究[3]，除此之外，对喜马拉雅清香桂（*S. saligua*）等化学成分研究有零星报道。我们在对植物粗提物生物活性筛选的基础上，对清香桂、金丝矮陀陀、大叶清香桂（*S. vagans* Stapf）等植物进行了 Pachysandra 型生物碱成分的研究，从清香桂植物中得到了清香桂碱 A, A_1, B 和 D (sarcorucinines A,A_1,B and D)(27,29,31,10)等[4, 5]；从金丝矮陀陀植物中得到了螺旋富贵草碱 A (1)、螺旋富贵草碱 B (spiropachysine B) (3)、异螺旋富贵草碱（iso-spiropachysine）(2)、矮陀陀碱 A, B (paxillarines A, B) (23, 24)、矮陀陀碱 C—F(axillarines) (16—19)、矮陀陀胺碱 A, B(pachyaximines A, B)(12, 13)、矮陀陀甙 A、B（pachyaxiosides A, B）(11, 14)、富贵草胺碱 A, B, H, I 和 G(pachysamines A, B, H, I and G)(9, 4—7)、表-富贵草胺碱 A, B（epi-pachysamines A, B）(26, 8)、矮陀陀酰碱 A（axillaridine A）(20)、矮陀陀酯碱 A（pachysanaximine A）(15)等[6—11]。从大叶清香桂植物中得到了大叶清香桂碱 A—C (vaganines A—C)(32, 21, 22)、矮陀陀胺碱 A (12)、矮陀陀碱 F (19)、富贵草碱 A (25)[12]。其中大部分为我们发表的新天然产物。与国外学者的工作比较，有这样一些特点:

(1)异螺旋富贵草碱(2)是螺旋富贵草碱 A(1)的 3 位差向异构体，被 CD 谱明确证实，加上螺旋富贵草碱 B(3)是仅有的 3 个甾体 A 环上具螺环的天然产物。

(2)矮陀陀碱 A—F(23, 24, 16—19)是氧化程度较高的一组新化合物，除具有 4β-OAc(OH)之外，还分别在 16, 12, 2 位上具有含氧取代基。

(3)矮陀陀酰碱 A (20)，大叶清香桂碱 B, C (21, 22)则是一组 2(3)位上具有双键，而且酰胺取代基接在烯键上的一组新天然产物。

(4)清香桂碱 A, A_1, B (27, 29, 31)则是一组甾体母核的 D 环上具有 1 个或 2 个双键的一组新天然产化合物。

(5)矮陀陀碱 A, B(23, 24)富贵草碱 A (25)等则是一组这样的新天然物：因 3α、4β 的大基团取代基的存在，而且均处于直立键的位置上，使甾体的 A 环发生构象异构现象，使光谱性质呈现出与典型甾体有较大差异。

(6)矮陀陀甙 A, B (11, 14)是已报道的 Pachysandra 型生物碱化合物中仅有的两个配糖体。

3. Pachysandra 型生物碱的活性筛选

从板凳果族(Pachysandreae)植物得到的天然产物中，按上述化学结构特点，选择了富贵草胺碱 A(Pachysamine G, 7), 异螺旋富碱(Iso-spiropachysine, 2), 螺旋富贵草碱 A(Spiropachysine, 1)，矮陀陀甙 A(Pachyaxioside A, 11)，矮陀陀胺碱 A (Pachyaximine A, 12)，矮陀陀碱 C (Axillarine C, 17)，矮陀陀碱 A(Paxillarine A, 23)，清香桂碱 A, A_1, D (Sarcorucinines A, A_1, D)，(29、27、10)，矮陀陀酰碱 A(Axillaridine A, 20)等化合物，出日本山之内制药株式会社中央研究所进行了 HK-ATP. AR-ase, Coll, Vlcex, Inoflam, Anti-Bacterial, Anti-tumor, RT-ase 等 15 种药理活性筛选。

药理活性筛选结果表明: Pachysandra 型生物碱已进行药理筛选化合物，对大多数药理活性模型显阴性反应。但一般都显示对 P388 和 L1210 细胞株的细胞毒作用，即抗白血病细胞株活性作用：体外活性半数有效量的范围是 $IC_{50}=0.06—7.69\mu g/mg$。其中化合物 20 的活性最好，半数有效量最小只有 0.06 $\mu g/mg$。而个别化合物如矮陀陀碱 A (23)，则不显示明显的抗 P388 和 L1210 的活性，可能是由于该化合物的 A 环构象较为特殊所致。这类化合物的构象变化对抗癌活性的影响，我们正在进一步研究。矮陀陀酰胺碱 A(20)是结构较为特殊的化合物，对 candida 酸蛋白酶(candida acid protease)有阻抗作用，0.5mg／mL 样品浓度就可抑制 67%的该蛋白酶。而有趣的是清香桂碱 D (10)，矮陀陀胺碱 A (12)等这些在 3-位上具含氧取代基的化合物，在因盐酸+牛磺胆酸诱导引起大鼠的胃病试验(Gastrii)或压力引起

大鼠的溃疡试验(Ulcer), 均显示较强的生理活性。但从抗溃疡活性强度看，清香桂碱 D (10)的活性似乎不足以说明清香桂治疗胃溃疡的功效及乙醇提取物的活性，如果不是乙醇提取物中各类化合物的协同作用而产生较强的抗溃疡活性，就有可能有效成分不是 Pachysandra 型生物碱，而目前我们尚未分离得到。这一点吸引我们进行其它这类化合物的生物活性筛选，以及从非生物碱部分发现有效成分的研究。

我们还有选择地做了一些这类化合物的杀虫活性、β-受体阻遏活性等一些生物活性筛选，显示出一定的生物活性及应用前景。

致谢 本文报道的药理活性筛选结果均由日本山之内制药株式会社中央研究所测定。

参 考 文 献

〔1〕吴征镒主编. 新华本草纲要（第一卷）. 上海：上海科技出版社, 1988. 316.

〔2〕南京药学院《中草药学》编写组. 中草药学（中册），南京：江苏人民出版社, 1976, 602—605.

〔3〕Saxton J B , Battershy A R. The Alkaloids (A Specialist Periodical Report), Vol. 1. London: Burlington House. 1971. 428.

〔4〕邱明华，聂瑞麟，汪勋，周俊. 清香桂碱D和矮陀陀胺碱A，B的结构. 植物学报，1989, **31**(7)：535—539.

〔5〕邱明华，聂瑞麟，周俊. MS／MS技术在确定清香桂碱A，A_1共晶结构中的应用. 云南植物研究，1991, **13**(4)：455—451.

〔6〕邱明华，聂瑞麟，周俊. 金丝矮陀陀中的两个新甾体生物碱甙. 云南植物研究, 1990, **12**(3)：330—334.

〔7〕邱明华，聂瑞麟，李忠荣。金丝矮陀陀中的三个新甾体生物碱. 植物学报, 1990, **32**(8)：626—630.

〔8〕Chiu Minghua, Nie Ruilin, Li Zhongrong, *et al.* Iso-spirochysine, A Steroidal Alkaoid from Pachysandra axillaris. *Phytochemistry,* 1990, **29**(12)：3927—3930.

〔9〕Chiu Minghua, Nie Ruilin, Li Zhongrong,*et al.* Four Steroidal Alkaloids from Pachysandra axillaris. *J Natural Products,* 1992, **55**(1)：25—28.

〔10〕Chiu Minghua, Nie Ruilin, Zhou Jun. A Steroidal Alkaliod from *Pachysandra axillaris*. *Phytochemistry,* 1992, **31**(7)：2571—2572.

〔11〕邱明华，聂瑞麟，李忠荣，周俊. 矮陀陀碱A，B及螺旋富贵碱B的化学结构. 云南植物研究, 1992, **14**(2)：215—223.

〔12〕Chiu Minghua, Cao Deyong, Li Zhongrong,*et al.* Steroidal Alkaloids from *Sarcococca vagans*. *Chinese Chemical Letter,* 1992, **3**(6)： 433—434.